

7/17

NO. FR 5247
ROLAND YVES MAUVERNAY
NEW MEDICINAL FORMULATIONS

The present invention is relatively of a new class of medicinal formulations, as per a conditioned form of conditioning and of special administration adapted to these formulations.

Also especially, the invention aims at the formulation, under form of unique doses, antibiotics and known as bacterial products habitually administered with the aim of preventing and treating intestinal disorders (disturbances and caused by the administration of antibiotics).

One knows in effect that the administration, orally above all, but also parenteral, of antibiotics and in particular of large spectrum antibiotics, entrains the destruction of a part of intestinal saprophyte germs (microflora).

Among the microorganisms which are damaged are found producer of vitamins, and secondly, the germs consuming these vitamins, those which cause dysmicrobism.

This dysmicrobism entrains :

- frequent diarrhoeas, often benign, but nevertheless bothersome
- a syndrome of indigestion and malabsorption by suppression of certain enzymes produced by normal flora.
- the possibility of vitaminic deficiency, in particular the groups B & K.
- the stimulation of germs resistant or impervious and the risk of over population by : *Staphylococcus*, gram negative bacilli and *candida albicans*.

The invention consists of a formulation of antibiotic with the germs capable of assuring against destruction of the digestive tract and the prevention of dysmicrobism.

As such, according to the particular mode of realisation, the inventions involves a formulation comprising : tetracycline:125 mg, mixture of equal parts of : aerobacter aerogenes, lactobacillus brevis, bacillus brevis, : 10.8 - 10.10 lyophilised germs.

According to the variations of realisation, one can replace tetracycline in the combination here above by chloramphenicol, oleandomycin, neomycin and bacitracin.

Elsewhere, the invention bring up a particular form of combinations, assured of their definitive stability just at the moment of administration.

In effect, the difficulty in the preparation of these formulations lies in the fact that the simple mixture of that constituents cannot be presented with required stability, the fact that the resistance of the bacilli to the antibiotic associated disappears more or less rapidly in time of the order of some days when the bacilli are in contact with the antibiotic.

8/17

The present invention permits the surmise of this inconvenience, by a simple method which consists of a barrier, between the antibiotic particles and the bacilli, an element of separation disappearing on contact with the gastric and/or intestinal regions.

In practice, a convenient realisation of the invention consists of encasing the antibiotic particles within a substance not modified by the properties, for example of gelatin, of colophane, of gluten, of isokeratol, of a concentration of 5-15%.

It is of little difference that the encasing will be destroyed at what level of the gastric tract after which it matters little what will determine a time interval between the effects of the antibiotic and the bacilli. In fact, the encasing aims for a unique target isolated from the other of the 2 constituents in the composition until the moment of its administration and the permission of their release at the moment, or a little while later.

As an example, the precise combinations can be started under arbitrary forms of double strength, in which the antibiotic is reencased in an envelope of isolated bacilli or good urinary heterogenes in which the antibiotic dose is divided in particular encasing, each one in the manner so as to be isolated from particles of bacilli.

Summary :

- 1) New medicinal compositions resulting from the formulation in a unique dosage form, of the antibiotic and a mixture of polybacteria containing germs capable of assuring protection against intestinal disturbance resulting from normal administration of this antibiotic.
- 2) Compositions according to (I) in which the antibiotic particles and the cells of mixed polybacteria are separated by an element disappearing on contact with the gastric and/or intestinal regions.
- 3) Compositions according to (I) & (ii) in which the antibiotic particles are encased in gelatin, Colophane, gluten or isokeratol, represent 5-15% of the composition.
- 4) Compositions according to 1 of 3, in which the antibiotic is tetracycline and the polybacteria mixture contains equal proportions of aerobacteria aerogenes, lactobacillus brevis buchneri and bacillus brevis.
- 5) The dosage administration form of compositions according to 4, consists of 125 mg. of tetracycline encased in gluten, combined with 10.8 - 10.18 lyophilized germs composed of a mixture of equal parts of aerobacter aerogenes, bacillus brevis and lactobacillus brevis buchneri.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 47.138

N° 5.247 M

Classification internationale :

A 61 k

5/17

Nouvelles associations médicamenteuses.

M. ROLAND YVES MAUVERNAY résidant en France (Puy-de-Dôme).

Demandé le 25 janvier 1966, à 15^h 18^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 24 juillet 1967.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 35 du 28 août 1967.*)

La présente invention est relative à une nouvelle classe d'associations médicamenteuses, ainsi qu'à une forme de conditionnement et d'administration spécialement adaptée à ces associations.

Plus spécialement, l'invention vise l'association, sous forme de prises uniques, d'antibiotiques et de produits bactériens connus pour être habituellement administrés dans le but de prévenir et traiter les accidents intestinaux provoqués par l'administration des antibiotiques.

On sait en effet que l'administration, par voie orale surtout, mais aussi par voie parentérale, d'antibiotiques et en particulier d'antibiotiques à large spectre, entraîne la destruction d'une partie des germes saprophytes intestinaux. Parmi les micro-organismes lésés se trouvent le groupe producteur de vitamines, et secondairement, les germes consommateurs de ces vitamines, ce qui accentue ainsi le dysmicrobisme.

Ce dysmicrobisme entraîne :

des diarrhées fréquentes, souvent bénignes, mais néanmoins gênantes;

un syndrome de mal-digestion et de malabsorption par suppression de certaines enzymes produits par la flore normale;

la possibilité de carences vitaminiques, en particulier des groupes B et K;

la stimulation de germes résistants ou insensibles et le risque de surinfection par :

staphylocoques,
bacilles gram négatif,
candida albicans.

L'invention consiste à associer, à chaque antibiotique considéré, les germes capables d'assurer le réensemencement du tube digestif, et de prévenir ainsi l'installation de dysmicrobisme.

Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, l'invention porte sur une association comportant : tétracycline : 125 mg.

mélange à parties égales de :

aerobacter aerogenes, lactobacillus brevis buchneri, bacillus brevis : 10.8 à 10.10 de germes lyophilisés.

Selon des variantes de réalisation, on peut remplacer la tétracycline dans l'association ci-dessus par le chloramphénicol, l'oléandomycine, la néomycine et la bacitracine.

Par ailleurs, l'invention porte sur une forme particulière de ces associations, assurant leur stabilité définitive jusqu'au moment de l'administration.

En effet, la difficulté dans la préparation de ces associations réside dans le fait que le simple mélange de leurs constituants ne peut pas présenter la stabilité voulue, du fait que la résistance des bactéries à l'antibiotique associé disparaît plus ou moins rapidement, en un temps de l'ordre de quelques jours quand ces bactéries sont au contact de l'antibiotique.

La présente invention permet de surmonter cet inconvénient, par un moyen simple qui consiste à prévoir, entre les particules d'antibiotiques et les bactéries, un élément de séparation disparaissant au contact des milieux gastriques et/ou intestinaux.

Pratiquement, une réalisation commode de l'invention consiste à enrober les particules d'antibiotiques par une substance ne modifiant pas ses propriétés, par exemple de la gélatine, de la colophane, du gluten, de l'isokératol, à une concentration de 5 à 15 %.

Il est à peu près indifférent que l'enrobage soit détruit à un niveau ou à un autre du trajet gastrique, puisqu'il importe peu que soit déterminé un intervalle de temps entre les effets de l'antibiotique et des bactéries. En fait, l'enrobage vise pour unique but d'isoler les uns des autres les deux constituants de la composition jusqu'au moment de l'administration de celle-ci, et de permettre leur libération à ce moment, ou peu de temps après.

A titre d'exemple, les associations précitées peuvent être mises sous forme d'unités à double noyau, dans lesquelles l'antibiotique est revêtu d'une enveloppe l'isolant des bactéries, ou bien d'unités hétérogènes dans lesquelles la dose d'antibiotique est divisée en particules enrobées chacune de façon à être isolées des particules de bactéries.

RÉSUMÉ

1. Nouvelles compositions médicamenteuses résultant de l'association dans une forme dosée unique, d'au moins un antibiotique et d'un mélange polybactérien comprenant les germes capables d'assurer la protection contre les accidents intestinaux résultant normalement de l'administration de cet antibiotique.

2. Compositions selon 1, dans lesquelles les particules d'antibiotique et celles de mélange polybactérien sont séparées par un élément disparaissant au contact des milieux gastriques et/ou intestinaux.

3. Compositions selon 1 et 2 dans lesquelles les particules d'antibiotiques sont enrobées de gélatine, de colophane, de gluten ou d'isokératol, représentant 5-15 % de la composition.

4. Compositions selon 1 à 3, dans lesquelles l'antibiotique est la tétracycline et le mélange polybactérien contient des proportions égales d'aerobacter aerogenes, de lactobacillus brevis buchneri et de bacillus brevis.

5. Forme d'administration dosée des compositions selon 4, consistant dans 125 mg de tétracycline en particules enrobées de gluten, associées à 10.8-10.10 germes lyophilisés d'un mélange à parties égales d'aerobacter aerogenes bacillus brevis et lactobacillus brevis buchneri.

ROLAND, YVES MAUVERNAY

Par procuration :
J. R. BOSSARD

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Brevet français (B.S.M.) n° 4.430 M.*